

© В.І. Русин, В.В. Корсак, С.О. Бойко, Я.М. Попович, А.М. Романенко 2016

УДК 616.61-006.61-006.61-06:616.146-005.6]-091.8

<sup>1</sup>В.І. РУСИН, <sup>1</sup>В.В. КОРСАК, <sup>1</sup>С.О. БОЙКО, <sup>1</sup>Я.М. ПОПОВИЧ, <sup>2</sup>А.М. РОМАНЕНКО

<sup>1</sup>Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб, Ужгород;

<sup>2</sup>Інститут урології НАМН України, Київ

## ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ, УСКЛАДНЕНОГО ПУХЛИННИМ ТРОМБОЗОМ НИЖНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ

Вивчено морфологічні особливості пухлинного тромбу при нирково-клітинному ракові. Показано, що пухлинний тромб завжди відповідає гістологічній формі раку нирки і його верхівка складається із злякисних клітин первинного раку. Пухлинний тромб є автономною злякисною пухлиною із наявністю власних судин, що її живлять. Інвазія пухлинного тромбу у стінку нижньої порожнистої чи ниркової вени відбувається за типом її розволокнення чи розшарування.

**Ключові слова:** нирково-клітинний рак, нижня порожниста вена, тромб, морфологія

**Вступ.** Нирково-клітинний рак (НКР) трапляється у 2–3% випадків серед усіх злякисних новоутворень у дорослого населення і складає 90–95% усіх пухлин нирок у даної категорії пацієнтів [3]. Однією із головних біологічних особливостей НКР є його розповсюдження у вигляді пухлинного тромбу по ниркових венах у нижню порожнисту вену (НПВ), що трапляється у 4–12% випадків [1, 2]. Незважаючи на відносно невисоку частоту, даний вид злякисних пухлин займає перше місце серед причин смерті в онкоурології. Первинна пухлина нирки детально вивчена на сучасному етапі із застосуванням різних морфологічних та імуногістохімічних методик, оскільки операції на нирці чи нефректомії належать до категорії доступних і широко впроваджених у клінічну практику, і тому об'єм досліджуваного матеріалу є надзвичайно великим. В той же час хірургічне лікування НКР, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ, застосовується не в усіх клініках, а тільки у високоспеціалізованих, що створює умови дефіциту досліджуваного матеріалу. Внаслідок цього, існуючі відомості про пухлинні тромби є дещо обмеженими. Тому детальне вивчення морфологічних особливостей пухлинного тромбу при НКР дозволить встановити особливості морфогенезу даної злякисної пухлини, які будуть корисними на етапах лікування та прогнозування.

**Мета дослідження.** Вивчити морфологічні особливості пухлинного тромбу НПВ при НКР.

**Матеріали та методи.** Патогістологічні особливості інвазивного тромбозу НПВ при НКР вивчено на 824 гістопрепаратах основної пухлини нирки, пухлинного тромбу та стінки нижньої порожнистої чи ниркової вен, взятих у 100 хворих, які були прооперовані у хірургічній клініці Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. Андрія Новака впродовж 2009 – 2015 років.

Видалений операційний матеріал (нирка з навколонирковою жировою клітковиною, пухлинні тромби і стінка ниркової чи нижньої порожнистої вен, лімфатичні вузли) попередньо вивчався на макроскопічному рівні. Після проведення ретельного загаль-

ьного огляду видаленого органу виконували поздовжній розріз нирки з її оболонками навпіл у напрямку від полюса до полюса по бічному краю до ниркової миски. Проводили вимірювання зовнішніх параметрів нирки з пухлиною, діаметра ниркової вени з тромбом, довжину та ширину тромбу із НПВ. У випадку множинних пухлинних вузлів, здійснювали виміри кожного вузла. Досліджували структури ниркової судинної ніжки, зокрема ниркову вену і тромб, та визначали наявність чи відсутність вrostання останнього у стінку судини. Звертали увагу на колір пухлини та тромбу, наявність крововиливів, кіст, некрозів чи елементів кальцинації пухлинної тканини. Ретельно вивчали стан навколониркової жирової клітковини, наднирника (за наявності), волокнистої капсули нирки та ниркової миски для визначення вrostання чи проростання пухлини у ці анатомічні ділянки. Вивчали форму та консистенцію тромбу, з'ясували наявність його інвазії у стінку ниркової чи нижньої порожнистої вен та присутність судин у ньому.

Після макроскопічного дослідження препарат розрізали на паралельні шматки товщиною 0,5–1,0 см і фіксували у 10% водному розчині нейтрального формаліну протягом доби. Із фіксованого матеріалу отримали 4–8–12 шматочків тканини пухлини, 3–4 шматочки на межі пухлини з оточуючими тканинами, 3–4 шматочки з навколорухлинної тканини нирки, 3–4 – венозного пухлинного тромбу із стінкою ниркової вени чи НПВ та верхівки тромбу. Отриманий матеріал зневоднювали у спиртах висхідної концентрації і заливали у парафін за звичайною методикою. Із парафінових блоків готували мікротомні зрізи товщиною 4–5 мкм, які забарвлювали гематоксином та еозином за стандартною методикою.

Гістологічна характеристика пухлини вивчалася та оцінювалася за сучасною Міжнародною гістологічною класифікацією Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я 2004 року, розробленою International Union Against Cancer (UICC) [5]. Гістологічний ступінь злякисності пухлини визначали згідно з системою ядерної градації за S.A. Fuhrman [4] (табл. 1). Особлива увага приділялась наявності в пухлині сар-

коматоїдних змін, запальної інфільтрації, явищ ангіогенезу, вогнищ некрозу. При вивченні навколопухлинної ниркової тканини досліджувалась кіркова речовина нирки з урахуванням змін базальної мембрани клубочків та дистрофічних змін в епітеліо канальців. У мозковій речовині нирки зверталась

увага на присутність ядерної атипії – вогнищ раку *in situ* (CIS) в збірних протоках. У пухлинному тромбі досліджувалась його верхівка, ділянка фіксації з веною, наявність нових судин, запальної інфільтрації та порівнювалась гістологічна форма НКР з гістологічною формою пухлинного тромбу.

Таблиця 1

Ступені злоякісної ядерної градації нирково-клітинного раку за системою S.A. Fuhrman

Ступінь градації	Розмір ядер	Форма ядер	Хроматин	Ядерця
I	Близько 10 мкм	Округла	Щільний	Не визначаються
II	Близько 15 мкм	Округла/дещо неправильна	Дрібнодисперсний	Маленькі, визначаються при зб. x400
III	Близько 20 мкм	Округла/овальна, з нерівномірними контурами	Грубодисперсний	Визначаються при зб. x100
IV	Близько 20 мкм	Плеоморфна, мультислобулярна (часточкова) / вичурна	Нерівномірний, у вигляді крупних зернят та глибок, гіперхромний	Крупні

**Результати досліджень та їх обговорення.** Оцінка локалізації пухлинного процесу продемонструвала, що ураження правої нирки було у 69 (69%) хворих, а лівої нирки – у 31 (31%) пацієнта. Найчастіше пухлина розташовувалась у двох ділянках – в одному із полюсів нирки і в середній третині нирки, що виявлено у 53% випадків. У 32% спостережень пухлина уражала виключно середню третину нирки і тільки в 15% випадків мало місце тотальне ураження нирки.

Розміри пухлини в одному найбільшому вимірі становили в середньому 7,3 см (від 5,8 см до 20,3 см). Множинні пухлинні вогнища виявлено у 19% випадків.

Макроскопічно світлоклітинний НКР мав вигляд обмеженого вузла округлої форми або зливного дрібновузлового типу – у 65% спостережень, або вогнища дифузно-інфільтративного характеру – у 35% випадків. Пухлинний вузол у 73% спостережень випинав за межі контурів нирки. У всіх випадках була відсутня капсула довкола пухлинного вузла, але пухлинна тканина чітко відрізнялась і відмежовувалась від паренхіми нирки псевдокапсулою, яка утворювалась. На розрізі пухлина мала переважно яскравий строкатий вигляд, була золотисто-жовтявого кольору, на фоні якого виявлялися некрози, крововиливи, кальцинати, рубці, кісти. У деяких випадках у пухлині спостерігалися вогнища сірувато-білого кольору.

Довжина венозних пухлинних тромбів коливалася від 1,3 см до 16,8 см, а ширина – від 0,7 см до 4,5 см. На розрізі пухлинний тромб був золотисто-жовтявого кольору, іноді строкатого, на фоні якого простежувалися крововиливи та кальцинати. У деяких випадках кальцинати мали вигляд горошини діаметром до 1 см. Зовні пухлинний тромб був оточений не суцільним червоним обідком.

У 43% спостережень не було виявлено макроскопічних ознак інвазії НКР у венозні судини, тоді як у

переважній більшості випадків (57%) чітко спостерігалися різні за площею ділянки інвазії пухлини у ниркову вену і НПВ. Слід відзначити, що ступінь розповсюдження пухлинного тромбу по НПВ не впливав на частоту інвазії раку у венозні судини. Ми спостерігали випадки макроскопічної інвазії початкових відділів ниркової вени при пухлинному тромбозі ниркової вени, причому, із малою протяжністю тромбу (до 1,3 см), і не виявляли ознак пухлинної інвазії стінки НПВ при IV рівні поширення тромбу по НПВ (за класифікацією клініки Мейо).

Еволюція морфологічної діагностики раку нирки нараховує понад 100 років. Історія вивчення морфології злоякісних пухлин нирок тісно пов'язана з іменами Кеніга та Гравітца, тому тривалий час таку пухлину називали пухлиною Гравітца. В подальшому з'явилися такі назви, як гіпернефрома, світлоклітинний рак, нирково-клітинний рак. Останній перегляд класифікації, згідно з гістологічними формами пухлин нирок, був проведений у 2004 році Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я, і внаслідок цього з'явився новий сучасний термін – конвенційний (типний, світлоклітинний) рак, який набув широкого застосування в клінічній практиці.

Вивчення гістологічної будови пухлини нирки продемонструвало наявність у всіх випадках конвенційного світлоклітинного варіанту НКР. Пухлинні клітини були представлені крупними світлими клітинами з оптично пустою цитоплазмою та округлими ядрами (рис. 1). У 32% випадків поміж світлими клітинами пухлинного утвору простежувалися зернисті клітини з еозинофільною цитоплазмою, які утворювали окремі дрібні вогнища. Групування клітин було різноманітне і спостерігалось у вигляді солідних, альвеолярних, псевдопапілярних, ацинарних, тубулярних чи змішаних структурних утворів. Строма пухлини була представлена ніжноволокнис-

тою тканиною, багатою на кровоносні судини із тонкою стінкою, які у 62% випадків демонстрували вогнища крововиливів у тканині пухлини. Ділянки некрозів траплялися у 53% спостережень. Внутрішньопухлинний запальний інфільтрат був присутній у 79% випадків і характеризувався наявністю лімфоїдної інфільтрації стромы пухлини різного ступеня прояву. Іноді в запальному осередку виявлялися

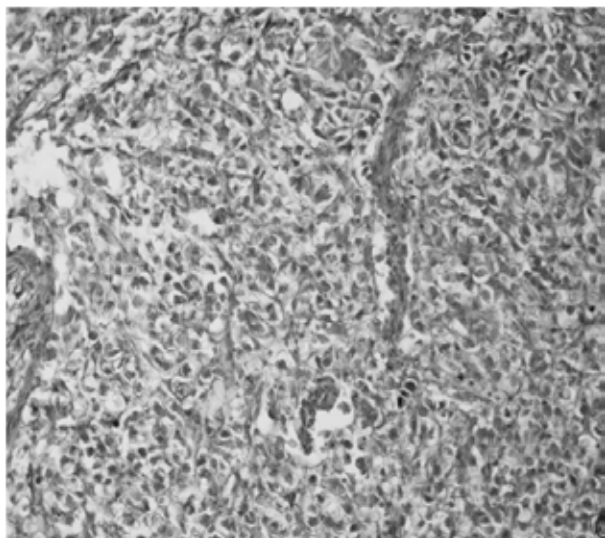


Рис. 1. Світлоклітинний нирково-клітинний рак (первинна пухлина). Світлі пухлинні клітини формують солідно-трабекулярну структуру. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. х 200.

Особлива увага приділялася дослідженню всіх частин тромбу. Гістологічна будова пухлинного тромбу із його основи та верхівки демонструвала структурну відповідність до первинної пухлини і була представлена злоякісними клітинами, які відповідали формі раку нирки. Тільки у 5% випадків верхівка пухлинного тромбу була представлена кров'яними тільцями, які нашаровувались на основу тромбу, що складалася із ракових клітин. Наявність судини, що жи-

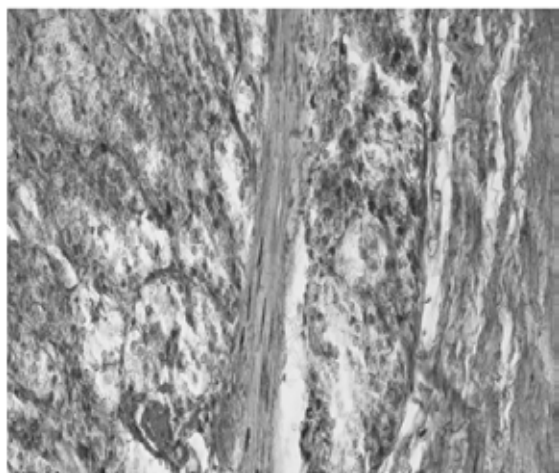


Рис. 3. Пухлинний тромб – світлоклітинний нирково-клітинний рак. Інвазія тромбу у стінку нижньої порожнистої вени. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. х 200.

в невеликій кількості макрофаги та поліморфноядерні лейкоцити. Розподіл ступенів злоякісності нирково-клітинного раку за системою S.A. Fuhrman був такий: GI виявлено у 10% спостережень, GII – у 46%, GIII – у 28%, GIV – у 16%. Вогнища саркоматоїдної метаплазії траплялися у 19% випадків, що складало 43,2% серед пухлин із ступенем злоякісності 3–4 (рис. 2).

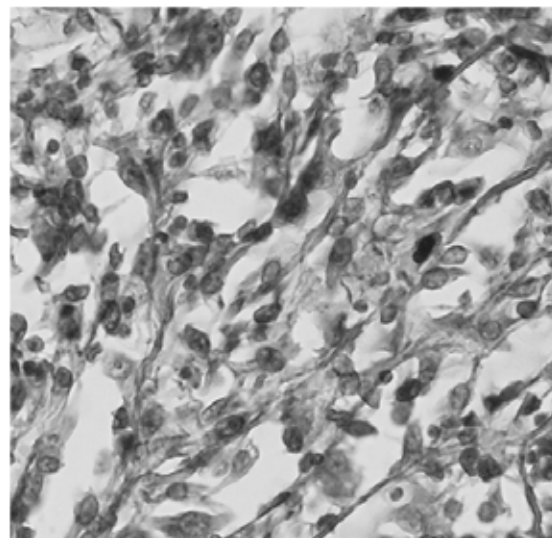


Рис. 2. Світлоклітинний нирково-клітинний рак (первинна пухлина). Ступінь злоякісності 4. Саркоматоїдна метаплазія. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. х 200.

вила пухлинний тромб, траплялася у 53% спостережень (рис. 5). Під час гістологічного дослідження стінки ниркової вени та НПВ у 79% випадків було діагностовано різного типу інвазію пухлини у стінку вени (рис. 3). Характерними рисами інвазії був ріст пухлини у стінку вени між її шарами з наступним розволокненням, при цьому можна було спостерігати наявність нових сформованих судин по типу vasa-vasorum та лімфоїдногістіоцитарної інфільтрації (рис. 4).

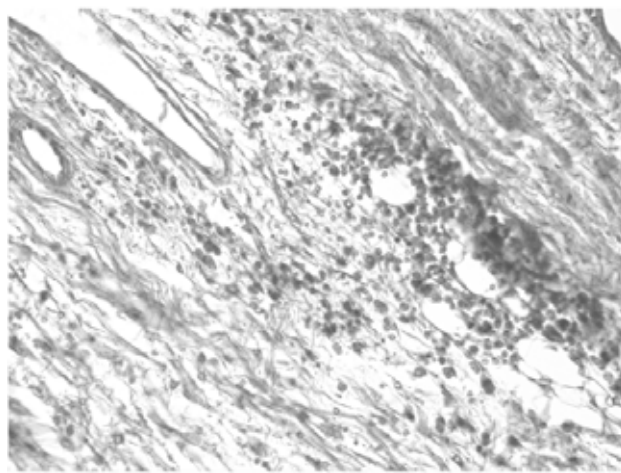


Рис. 4. Пухлинний тромб – світлоклітинний нирково-клітинний рак. Інвазія тромбу у стінку нижньої порожнистої вени. Розволокнення стінки вени, наявність лімфоїдногістіоцитарної інфільтрації. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. х 200.

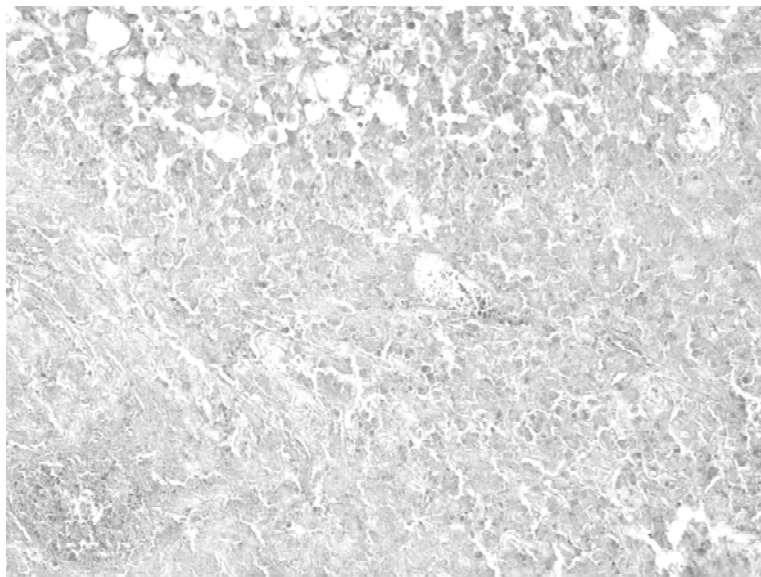


Рис. 5. Пухлинний тромб – світлоклітинний нирково-клітинний рак. У пухлинному тромбі присутня судина, що його живить. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. х 200

До загально визнаних несприятливих прогностичних гістологічних факторів належить ступінь клітинної атипії GIII та GIV за Фурманом, підтип НКР, ознаки саркоматоїдної метаплазії, інвазія пухлини в збирну систему нирки чи судини, некроз пухлини. У випадку НКР обов'язковим діагностичним моментом є визначення ступеня диференціювання клітин за Фурманом. Хоча в клінічній практиці трапляються різні варіанти використання класифікації за Фурманом: від спрощеної 2-рівневої до класичної 4-рівневої. В своєму дослідженні ми застосовували класичну 4-рівневу класифікацію за Фурманом, оскільки вважаємо, що це дозволяє більш ретельно виділити найбільш сприятливі і несприятливі варіанти злоякісних пухлин. Згідно з класифікацією Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я [5], виділяють 5 гістологічних підтипів НКР, 3 із яких є основними, оскільки найбільш часто трапляються, що підтверджено на молекулярно-генетичному рівні. До основних підтипів НКР належать: конвенційний світлоклітинний – частота 80–90%, папілярний – 10–5%, хромофорний – 4–5%. Два наступні підтипи НКР трапляються надзвичайно рідко, і їх частота становить менше 1%. До цих підтипів належать: рак збирних протоків (рак протоків Белліні) та не-класифікований НКР. Більш сприятливий прогноз спостерігається у пацієнтів з хромофорним НКР, тоді як у хворих з папілярним чи конвенційним світлоклітинним раком він значо гірший.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Давыдов М.И. Хирургическое лечение больных раком почки с опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены / М.И. Давыдов, В.Б. Матвеев // Онкоурология. — 2005. — № 2. — С. 8—15.
2. Blute M.L. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus / M.L. Blute, D.C. Leibovich, C.M. Lohse // BJU International. — 2004. — Vol. 94, № 1. — P. 33—41.

У наших пацієнтів був діагностований у 100% конвенційний світлоклітинний НКР, при якому ступінь клітинної атипії GIII та GIV за Фурманом виявлено у 44% випадків, а також спостерігалися вогнища саркоматоїдної метаплазії, некрозів, ангіогенезу, інвазії у венозні судини, що вказує на високий злоякісний потенціал НКР і несприятливий прогноз для хворих. Окрім того, проведене дослідження дозволило виявити морфологічні особливості пухлинного тромбу, які підкреслюють і його високий злоякісний потенціал, що слід враховувати на етапах лікування хворих на НКР, оскільки вони становлять потенційно несприятливу групу прогнозу.

#### Висновки.

1. Пухлинний тромб завжди відповідає гістологічній формі раку нирки.
2. Верхівка пухлинного тромбу складається із злоякісних клітин первинного раку.
3. Пухлинний тромб є автономною злоякісною пухлиною із наявністю власних судин, що її живлять.
4. Інвазія пухлинного тромбу у стінку вени відбувається за типом її розволокнення чи розшарування.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є більш детальне морфологічне дослідження пухлинного тромбу при НКР та проведення порівняння з різними клінічними і лабораторними даними для встановлення чітких прогностичних факторів.

3. Global cancer statistics-2002 / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani // *CA Cancer J. Clin.* — 2005. — Vol. 55. — P. 74—108.
4. Fuhrman S.A. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma / S.A. Fuhrman, L.C. Lasky, C. Limans // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1982. — Vol. 6, № 7. — P. 655—663.
5. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs / J.N. Eble, G. Sauter, J.I. Epstein [et al.] // *World Health Organization International Classification of Tumours.* — Lyon: IARC Press, 2004. — P. 7.

<sup>1</sup>V.I. RUSYN, <sup>1</sup>V.V. KORSAK, <sup>1</sup>S.O. BOIKO, <sup>1</sup>Ya.M. POPOVYCH, <sup>2</sup>A.M. ROMANENKO

<sup>1</sup>*Uzhhorod National University, Medical Faculty, Surgery Department, Uzhhorod;* <sup>2</sup>*Institute of Urology NAMS of Ukraine, Kyiv*

#### **PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RENAL CELL CARCINOMA, COMPLICATED BY TUMOR THROMBOSIS OF THE INFERIOR VENA CAVA**

Was studied the morphological features of tumor thrombosis caused by the renal cell carcinoma. Shown, that the tumor thrombosis always is appropriate to histological form of renal cell carcinoma and the upper part consists of primary cancer tumor cells. Tumor thrombosis is an independent malignant tumor with its own feeding vessels. Invasion of the tumor thrombosis in the structure of the inferior vena cava and renal vein is caused by it stratifying.

**Key words:** renal cell carcinoma, inferior vena cava, thrombus, morphology

**Стаття надійшла до редакції: 4.11.2015 р.**